ALL: TKI der dritten Generation hochwirksam

Ponatinib, ein BCR-ABL-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) der dritten Generation, scheint wirksamer als andere TKI und wirkt auch gegen die T315I-Mutation. Prospektiv wurde das anhand zweier Phase-II-Studien bei der Philadelphia-Chromosom-positiven akuten lymphatischen Leukämie (Ph+ALL) geprüft.

Für Patienten mit Ph+ALL gilt die Kombination von TKI und Chemotherapie als Standard-Erstlinientherapie. Doch bleiben Rezidive häufig, oft durch die T315I-Mutation der BCR-ABL-Kinase verursacht. Sie ist gegen sämtliche TKI – außer Ponatinib – resistent. Dieser ist außerdem aktiver bei der Inhibition von BCR-ABL. Die Kombination von Ponatinib mit einer hyperfraktionierten Therapie aus Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason (HCVAD) bei neu diagnostizierter Ph+ALL zeigte bereits ermutigende Ergebnisse: eine krankheitsfreie Überlebensrate nach 2 Jahren von 81 % und eine Gesamtüberlebensrate von 80 %. In einem Phase-II-Setting wurde nun die

Wirksamkeit von Ponatinib plus HCVAD mit der von Dasatinib plus HCVAD verglichen.

Insgesamt 110 Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ALL nahmen an 2 prospektiven Phase-II-Studien teil. 63 von ihnen erhielten HCVAD plus Dasatinib als Erstlinientherapie, 47 bekamen HCVAD plus Ponatinib. Mithilfe verschiedener statistischer Methoden konnten Ansprechraten, ereignisfreies Überleben (EFS) sowie Gesamtüberleben (OS) beider Kohorten verglichen werden. In einer Propensity-Score-Analyse wurden 41 Patienten in jeder Kohorte gematcht. Es ergab sich eine 3-Jahres-EFS-Rate von 69 % unter HCVAD/Ponatinib und von 46 % unter HC-

VAD/Dasatinib ($p = 0,04$). Die 3-Jahres-OS-Rate betrug 83 bzw. 56 % ($p = 0,03$).

Bei Patienten, die HCVAD/Ponatinib erhielten, lag an Tag 21 signifikant seltener eine minimale Resterkrankung (MRD) vor ($p = 0,03$). Auch war in dieser Kohorte häufiger ein komplettes zytogenetisches Ansprechen, ein gutes molekulares sowie ein vollständiges molekulares Ansprechen nach 3 Monaten zu finden. Die Behandlung mit HCVAD/Ponatinib war im Vergleich zu HCVAD/Dasatinib mit einem längeren EFS ($p = 0,003$) sowie mit einem längeren OS assoziiert ($p = 0,001$).

Fazit: Das klinische Ergebnis von Ph+ALL-Patienten, die HCVAD/Ponatinib erhalten, scheint besser zu sein als das von Patienten, die HCVAD/Dasatinib bekommen. *Christina Berndt*

Sasaki K et al. Hyper-CVAD Plus Ponatinib Versus Hyper-CVAD Plus Dasatinib as Frontline Therapy for Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Propensity Score Analysis. *Cancer*. 2016; 122(23):3650-6.

Ph-ähnliche ALL überraschend häufig

Das Vorliegen einer Philadelphia-Chromosom-ähnlichen (Ph-ähnlichen) akuten lymphatischen Leukämie (ALL) gilt als Hochrisikofaktor. Bisher war unklar, wie häufig dieser Subtyp bei erwachsenen ALL-Patienten vorkommt.

Die Prognose von Erwachsenen mit ALL ist weiterhin ungünstig – mit 5-Jahres-Überlebensraten um 40 %, bei Rezidiv sogar nur 7 %. Das mag auch daran liegen, dass die genetische Basis der ALL bei Erwachsenen im Vergleich zur ALL bei Kindern weniger gut verstanden ist. So ist unklar, wie hoch die Prävalenz der Ph-ähnlichen ALL bei Erwachsenen ist, obwohl es sich hier um einen klaren Hochrisikofaktor handelt. Bei der Ph-ähnlichen ALL liegt zwar kein Philadelphia-Chromosom (Ph) bzw. kein BCR-ABL1-Fusionsprotein vor, aber es gibt Rearrangements und Mutationen, die den Signalweg von Tyrosinkinasen deregulieren. Deshalb gelten Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) als mögliche Behandlungsoption für diese Patienten. In einer neuen Arbeit wurden nun Prävalenz,

klinisches Ergebnis und genetische Basis der Ph-ähnlichen ALL bei 798 Erwachsenen untersucht. Krankheitsfreies (DFS) und Gesamtüberleben (OS) von Patienten mit und ohne Ph-ähnliche ALL wurden verglichen.

Eine Ph-ähnliche ALL fand sich bei mehr als 20 % der erwachsenen ALL-Patienten, bei den 21- bis 39-Jährigen waren es 27,9 %, bei den 40- bis 59-Jährigen 20,4 % und bei den 60- bis 86-Jährigen 24,0 %. Insgesamt war die DFS-Rate nach 5 Jahren bei Patienten mit Ph-ähnlicher ALL ($n = 155$) niedriger als bei Betroffenen ohne diesen Subtyp ($n = 247$; 22,5 vs. 49,3 %; $p = 0,001$).

Bei 88 % der Patienten mit Ph-ähnlicher ALL fanden sich Kinase-aktivierende Alterationen, darunter CRLF2-Rearrangements (51 %), ABL-Class-Fusionen

(9,8 %), JAK2- oder EPOR-Rearrangements (12,4 %), andere JAK-STAT-Mutationen (7,2 %), andere Kinase-Alterationen (4,1 %) und Ras-Pathway-Mutationen (3,6 %). 11 neue Kinase-Rearrangements wurden identifiziert, darunter 4, die neue Kinase- oder Zytokinrezeptor-Gene betrafen, sowie 7, die neue Partner für bereits bekannte Gene involvierten.

Fazit: Eine Ph-ähnliche ALL ist ein hochprävalenter Subtyp der ALL bei Erwachsenen mit einem ungünstigen klinischen Ergebnis. Die große Varianz der Kinase-aktivierenden Alterationen, die bei der Ph-ähnlichen ALL auftreten, hat auch therapeutische Implikationen. Daher sind Studien zur Kombination von konventionellen Therapien mit TKI nötig, um die klinische Nutzbarkeit dieser Agenzien bei der Behandlung der Ph-ähnlichen ALL im Erwachsenenalter zu bewerten. *Christina Berndt*

Roberts KG et al. High Frequency and Poor Outcome of Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *J Clin Oncol*. 2017;35(4):394-401.